

10;12

## Масс-спектрометрическое исследование содержания внутривенных анестетиков в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии

© А.Ю. Елизаров,<sup>1</sup> А.И. Левшанков<sup>2</sup><sup>1</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,  
194044 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru; anlev@inbox.ru

(Поступило в Редакцию 28 сентября 2010 г.)

При помощи масс-спектрометрического метода проведено исследование взаимодействия ингаляционного анестетика севофлурана с поглотителем CO<sub>2</sub> (натронная известь) в дыхательном контуре ингаляционного аппарата во время низкопоточной анестезии (0.5 l/min свежей газовой смеси). Представлены результаты измерения содержания севофлурана и трех токсичных продуктов разложения севофлурана (субстанции А, В, С) на протяжении всей анестезии в режиме вдох–выдох. Наиболее высокая зарегистрированная концентрация субстанции А составила 65 ppm. Биохимический анализ крови до и после анестезии продемонстрировал связь с нефропатией и функцией интоксикации печени. Обнаружено воздействие ингаляционного анестетика севофлурана на концентрацию внутривенного гипнотика пропофола в крови.

Севофлуран, анестетик на основе метилового эфира (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>F<sub>7</sub>O), известен в клинической практике с 1975 г, как ингаляционный анестетик [1], обладающий высоким отношением летальных и анестезирующих концентраций. Широкое использование севофлурана в многокомпонентной анестезии обусловлено его способностью обеспечивать высокую степень анестезиологической защиты, не вызывающей сердечных аритмий и угнетения дыхания. По сравнению с другими ингаляционными анестетиками (голотан (C<sub>2</sub>HBrClF<sub>3</sub>), изофлуран (C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>ClF<sub>5</sub>O)) он обладает низкой растворимостью в крови, что делает анестезию динамично управляемой.

Тем не менее севофлуран не является идеальным анестетиком. В литературе достаточно широко представлены исследования экзотермических реакций разрушения севофлурана сильными основаниями NaOH, KOH и BaOH, к которым относится присутствующая в дыхательном контуре (ДК) аппарата ингаляционной анестезии (АИА) натронная известь, которая используется в качестве поглотителя CO<sub>2</sub> во время низкопоточной (0.5–1 l/min) анестезии. Дегградация севофлурана в результате взаимодействия с натронной известью приводит к образованию потенциально токсичных алкенов C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> и C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [2–4]. В литературе эти соединения именуется как субстанции А, В и С соответственно. В работе [4] были обнаружены эти потенциально токсичные продукты разложения севофлурана, которые образовывались при температуре 70°C до концентраций 20 ppm. В работе [5] было показано, что разложение севофлурана в несколько раз выше, чем было показано в работе [4], при более низких концентрациях и температуре.

В последнее время больше внимания уделяется исследованиям влияния на послеоперационные патологии печени и почек субстанции А как наиболее токсичной субстанции. Было показано, что суммарная доза субстанции А, превосходящая 800 ppm/h приводит к появлению признаков нефротоксичности у обезьян циномольтус [6]. Хотя эти изменения носили обратимый характер, необходимость продолжения исследования токсичности субстанции А при низкопоточной анестезии указывается во многих работах (см., например, [6,7]). Отметим, что подавляющее число работ сделано для потока свежей газовой смеси 1 l/min и выше [3,5,8] и при отсутствии в газовой смеси ДК закиси азота, в качестве дополнительного гипнотика. Таким образом, однозначное отношение к этой проблеме в случае анестезии при потоке свежей газовой смеси 0.5 l/min и использовании многокомпонентной анестезии, включающей в себя помимо севофлурана закись азота, не квалифицировано до сих пор и требует дополнительных исследований.

В настоящей работе проведены измерения концентрации в режиме вдох–выдох севофлурана и субстанции А, В и С, а также внутривенного гипнотика пропофола и анальгетика фентанила во время нейрохирургических операций (аденомы гипофиза, менингиомы).

Забор пробы из дыхательного контура аппарата ингаляционной анестезии осуществлялся непосредственно из Y-образной трубки, соединяющий АИА с эндотрахеальной трубкой. Вид и описание узла соединения масс-спектрометра с АИА описан в работе [9]. В работе использовался квадрупольный масс-спектрометр „Prisma“ (Pfeiffer Vacuum) с закрытым ионным источником. Временная зависимость, в режиме вдох–выдох, содержания основных газовых компонентов в ДК АИА представлена на рис. 1. Калибровка содержания севофлу-

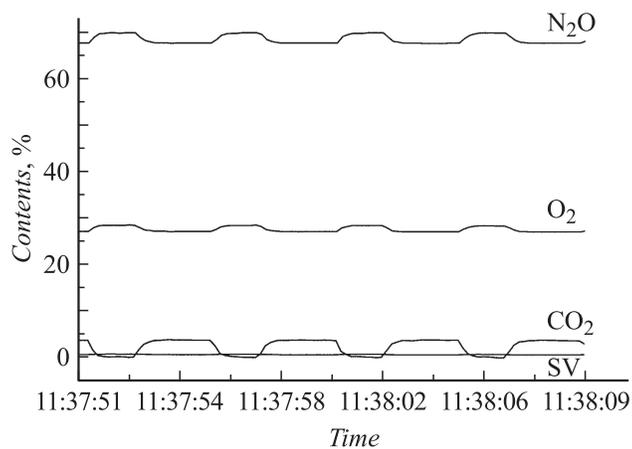
Фермент	Преданестезия 5 дней	Преданестезия 3 дня	Преданестезия	Постанестезия 1 день	Постанестезия 5 дней
AST(1U/L)	32.6	67.1	65.0	143.2	68.3
ALT(1U/L)	36.7	53.2	29.4	76.2	40.8

рана в ДК осуществлялась по калиброванным газовым смесям. Вид зависимости содержания севофлурана и субстанции А за полное время анестезии представлен на рис. 2.

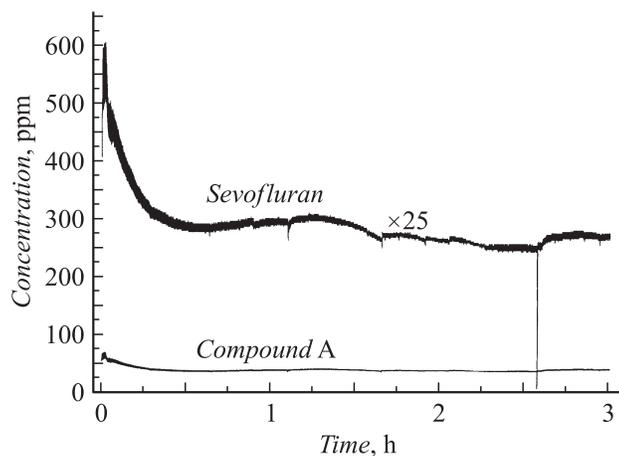
Измерение концентрации севофлурана и субстанции А в ДКАИА осуществлялось с временным разрешением  $100\ \mu\text{s}$  и пределом обнаружения не хуже  $0.05\ \text{vol.}\%$ . Калибровка содержания в ДК субстанции А была выполнена на основе измерения отношения интенсивности массового пика  $m/z = 131$  к  $m/z = 128$  и нормировалась к измерениям с закрытым

ДКАИА [10]. Относительное содержание субстанции В(С) в ДКАИА (рис. 3, 4) регистрировалось по пикам  $m/z = 81$ ,  $m/z = 113$  ( $m/z = 159$ ) соответственно. Оценка токсичного влияния субстанций А, В, С была выполнена на основе биохимического анализа крови (ферментов аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ)).

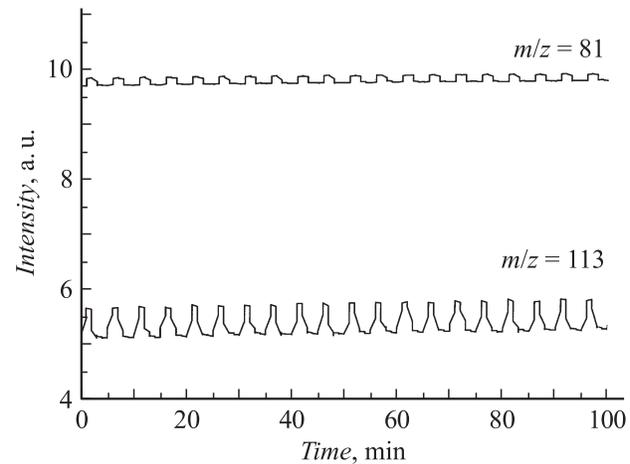
Измерения показали (см. таблицу), что даже в случае отягчающего влияния перед анестезией высоких значений указанных параметров на 5-й день после анестезии они возвращаются к своему исходному значению, что



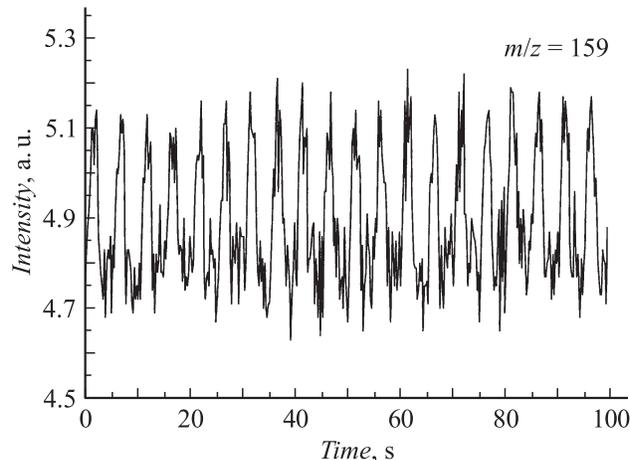
**Рис. 1.** Содержание основных компонентов дыхательной смеси в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии (SV — севофлуран).



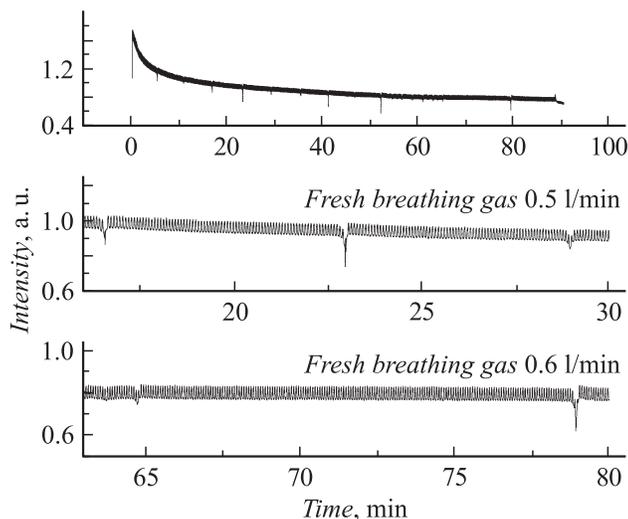
**Рис. 2.** Содержание севофлурана и субстанции А в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии.



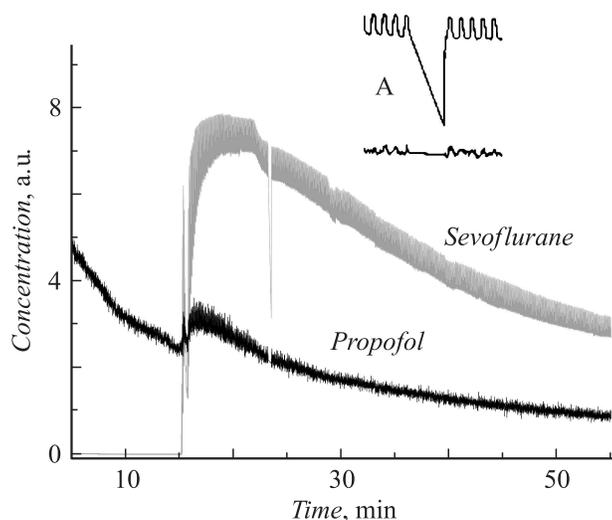
**Рис. 3.** Содержание севофлурана и субстанции В в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии в режиме вдох—выдох.



**Рис. 4.** Содержание севофлурана и субстанции С в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии в режиме вдох—выдох.



**Рис. 5.** Содержание фентанила в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии и на двух временных отрезках.



**Рис. 6.** Содержание севофлурана и пропофола в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии на начальном этапе анестезии.

подтверждает низкий уровень интоксикации печени и почек для севофлурана, что было доказано и в других работах (см., например, [6]).

Следы фентанила, мощного внутривенного анальгетика, были обнаружены в ДК АИА по пику  $m/z = 146$  (см. рис. 5). Отдельные выбросы на зависимости от времени для всей анестезии соответствовали дыхательным судорогам пациента. Отметим, что, как нами указывалось ранее [9], штатные оптические датчики, встроенные в АИА, не регистрировали эти затруднения дыхания при искусственной вентиляции легких. После увеличения потока свежей дыхательной смеси до 0.6 l/min происходило исчезновение выбросов (см. рис. 5). Повторное уменьшение дыхательной смеси до 0.5 l/min привело к их возобновлению.

В работе [10] сообщалось, что концентрация гипнотика пропофола в крови может быть определена путем измерения концентрации пропофола при дыхании во время общей анестезии севофлураном. Результаты в этой работе были получены с помощью квадрупольного масс-спектрометра с химической ионизацией (ионно-молекулярные реакции). Известно, что пик  $M^+ 178$  пропофола совпадает с пиком фрагмента севофлурана  $m/z = 178$ . Поэтому концентрация пропофола в ДК определялась с помощью осколочного пика пропофола  $m/z = 163$ .

На рис. 6 представлены результаты измерения относительного содержания пропофола в ДК АИА в режиме вдох-выдох во время комбинированной общей анестезии севофлураном и закисью азота. Содержание пропофола и севофлурана измерялось одновременно за время анестезии. Ингаляция севофлураном была начата через 15 min после инъекции пропофола. Результаты измерений демонстрируют, что изменения интенсивности пика пропофола  $m/z = 163$  зависят от содержания севофлурана в ДК. Тогда можно сделать вывод, что содержание в крови пропофола коррелирует с параметрами интенсивности ингаляции севофлураном. Этот механизм ранее не рассматривался и подобный эффект не был обнаружен в работе [10]. Дополнительно, в пользу этого механизма, указывают измерения содержания севофлурана и пропофола на 23-й минуте анестезии, когда подача севофлурана была перекрыта на несколько дыхательных циклов. В этом случае (см. рис. 6) содержание севофлурана резко падает, а содержание пропофола остается практически неизменным, так как пропофол попадает в ДК через альвеолы легких и кровоток. Влияние севофлурана на содержание пропофола в ДК важно для измерения концентрации пропофола в крови, потому что некоторое количество севофлурана всегда присутствует в ДК АИА. Указанный выше эффект должен учитываться в развитии теории анестезии пропофолом, которая далека от завершения.

В работе были продемонстрированы преимущества масс-спектрометрического контроля компонентов газовой смеси и формы контура кривой дыхания в ДК АИА в сравнении с оптическими датчиками. Новые возможности мониторинга концентрации в крови внутривенных анестетиков позволят минимизировать количество внутривенных анестетиков, необходимых для анестезиологической защиты.

Авторы выражают благодарность сотрудникам кафедры анестезиологии и реаниматологии и клиники нейрохирургии ВМедА за содействие в проведении исследований.

## Список литературы

- [1] *Wallin R.F., Malan T.P., Morgan S.E.* // *Anesth. Analg.* 1975. Vol. 54. P. 758.
- [2] *Green E.J., Morgan S.E., Brown E.A., Brown E., Malcomson M., Hammond L.C., Valencia F.G., Brown B.R.* // *Anesthesiology.* 1996. Vol. 84. P. 566.
- [3] *Bito H., Ikeda D.* // *Anesthesiology.* 1994. Vol. 80. P. 71.
- [4] *Versichelen L.F.M., Rolly G., Bouche V.A., van Bocxlaer J.F.P., Struys M.R.F., van der Herten C.* // *Anesthesiology.* 2000. Vol. 93. P. 1064.
- [5] *Frink E.J., Malan T.P., Morgan S.E., Brown E.A.* // *Anesthesiology.* 1992. Vol. 77. P. 1064.
- [6] *Mazze R., Regen B., Herrera D.* // *Anesthesiology.* 1998. Vol. 89. P. A490.
- [7] *Catania J.M., Parrish Alan R., Gandolfi A.J.* // *Drug and Chem. Toxicology.* 2001. Vol. 24. P. 347.
- [8] *Bito H., Ikeda K.* // *Anesth. Analg.* 1996. Vol. 82. P. 173.
- [9] *Елохин В.А., Ершов Т.Д., Левшанков А.И., Николаев В.И., Сайфуллин М.Ф., Елизаров А.Ю.* // *ЖТФ.* 2010. Т. 80. Вып. 8. С. 156–158; *ЖТФ.* 2010. Т.80. Вып. 12. С. 107–112.
- [10] *Hurnus C., Prau S., Villinger J., Dornauer A., Moehnle P., Dolch M., Weninger E., Chouker A., Feil C., Briegel J., Thiel M., Schelling G.* // *Anesthesiology.* 2007. Vol. 106. P. 665.